

# UTILIDAD DEL VALOR DE REFERENCIA DEL CAMBIO EN LA INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS SERIADOS EN EL MONITOREO DE PACIENTES ONCOLÓGICOS

Ana María Aristimuño, Fernando D. Ventimiglia, Jorge J. Bruno, Liliana E. D'Agostino

Laboratorio D'Agostino-Bruno, La Plata, Buenos Aires, Argentina

**Dirección postal:** Dra. Ana M. Aristimuño, Laboratorio D'Agostino-Bruno, Calle 14 N° 280, 1900 La Plata, Buenos Aires, Argentina

e-mail: aaristimuno@dagostino-bruno.com.ar

## Resumen

El valor de referencia del cambio (VRC) es el valor máximo que es permisible cambie el resultado de un analito entre dos mediciones sucesivas en un mismo paciente, sin que esta diferencia sea de relevancia clínica. Incluye criterios basados en la variabilidad biológica intraindividual ( $CV_I$ ) y la imprecisión analítica ( $CV_A$ ). La principal utilidad de los marcadores tumorales (MT) es el monitoreo de pacientes, resultando más apropiado informar el VRC que evaluar un resultado con su valor de referencia, como lo indica su bajo índice de individualidad. El objetivo fue evaluar la utilidad del VRC para detectar un cambio significativo entre resultados sucesivos en los principales MT. Se analizaron datos de sueros de controles de calidad de MT desde mayo de 2010 a febrero de 2014, se calculó el  $CV_A\%$ , y los datos de  $CV_I\%$  fueron obtenidos de bibliografía. Se calcularon los VRC para cada MT. Para los MT evaluados: AFP, CEA, CA125, CA15-3, CA19-9, PSA y tiroglobulina, los VRC fueron: 29.7, 32.3, 58.0, 16.3, 38.3, 42.7 y 34.2% respectivamente ( $p < 0.05$ ). Estos valores se compararon con datos bibliográficos. El VRC es un dato útil para el médico ya que colabora en la correcta interpretación de resultados seriados durante el seguimiento de pacientes, en la evaluación del tratamiento o en la estimación de recurrencias. Le permite saber si la diferencia encontrada entre dos valores consecutivos representa un cambio en el estado de salud del paciente. Nuestros VRC resultaron comparables con los de literatura.

**Palabras clave:** valor de referencia del cambio, variabilidad biológica, imprecisión analítica

## Abstract

The reference change value (RCV) is the maximum allowable change between two consecutive results with no meaningful clinical relevance. It is analyzed within individual biological variability ( $CV_I$ ) and analytical imprecision ( $CV_A$ ) criteria. For tumor markers (TM) monitoring is more appropriate to report RCV than reference interval due to their low individuality index. The aim of the study was to evaluate the usefulness of RCV to indicate a significant change between two consecutive TM results. Data from MT quality control serums (QC) were analyzed from May

2010 to February 2014, the imprecision was calculated as  $CV_A\%$  and  $CV_I\%$  data was obtained from literature. The RCV for each MT was calculated. The RCV for AFP, CEA, CA125, CA15-3, CA19-9, PSA and thyroglobulin were 29.7, 32.3, 58.0, 16.3, 38.3, 42.7 and 34.2% respectively ( $p < 0.05$ ). These values were compared with literature data. The RCV is an appropriate tool for the clinicians and aids for the correct interpretation of results in the monitoring of patients, in treatment evaluation or estimation of recurrence. Physicians can determine whether the differences found between two successive values represent a change in the health status of the patient. The RCV calculated were comparable with those obtained in literature.

**Key words:** reference change value, biological variability, analytical imprecision

## Introducción

Los resultados de laboratorio son utilizados en diferentes situaciones clínicas: *screening*, diagnóstico y monitoreo de pacientes. La utilización de intervalos de referencia poblacionales constituye la base de la interpretación numérica de los resultados en el diagnóstico y *screening* en una primera consulta, cuando no se tienen resultados previos. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la variabilidad biológica intraindividual es mucho menor que la variabilidad biológica entre individuos en la mayoría de los analitos examinados frecuentemente, lo que define una fuerte individualidad de los mismos<sup>1</sup>. Como consecuencia de esta característica, la utilidad de los intervalos de referencia poblacionales en dichas situaciones clínicas es limitada.

Por otro lado, muchos analitos con alta individualidad, son utilizados en el monitoreo de pacientes con enfermedades crónicas y en estos casos los individuos pueden tener cambios significativos en sus resultados; aun cuando éstos

permanezcan dentro del intervalo de referencia poblacional, lo cual puede pasar inadvertido por los médicos y bioquímicos<sup>2</sup>. Por esta razón es especialmente útil considerar el valor de referencia del cambio (VRC) en el monitoreo y seguimiento de pacientes clínicamente estables<sup>3</sup>. El término VRC, fue introducido por Harris y Yasaka (1983)<sup>4</sup> a fin de identificar cambios significativos en el estado de los pacientes durante el monitoreo de sus enfermedades.

El VRC es el valor máximo que es permisible cambie el resultado de un analito entre dos mediciones sucesivas en un mismo paciente, sin que esta diferencia sea de relevancia clínica<sup>5</sup>.

Para calcular el VRC se tiene en cuenta la variabilidad biológica intraindividual ( $CV_I$ ), y la imprecisión analítica ( $CV_A$ ) de los diferentes métodos de análisis, asumiendo que la variación pre-analítica es minimizada mediante la adecuada preparación de los pacientes y las buenas prácticas de laboratorio (BPL). A partir del Consenso de Estocolmo del año 1999 se publicó una base de datos que se actualiza bianualmente, con suficiente información sobre la variabilidad biológica intra e interindividual de una gran parte de las sustancias que se determinan en el laboratorio<sup>6</sup>. La variación analítica (VA) es la resultante de los procedimientos y la metodología de medición utilizada, teniendo en cuenta la precisión y exactitud de los métodos. Para garantizar la calidad de los resultados el laboratorio debe vigilar cuidadosamente el desempeño de los diferentes métodos mediante la implementación de un programa de control de calidad, que incluye el procesamiento y análisis de controles internos y la participación en programas de evaluación externa de calidad para cada una de las determinaciones que realiza<sup>7</sup>.

Un área donde este tema es de gran relevancia es en la determinación de la concentración de marcadores tumorales (MT). El informe del resultado de un marcador tumoral tiene un impacto mayor que en el caso de otras pruebas de laboratorio. La utilidad práctica de los marcadores tumorales varía según la etapa clínica de la enfermedad. Una de las aplicaciones más importantes de los mismos es en el monitoreo del tratamiento instaurado a los pacientes, ya que se utilizan para evaluar: remisión, recidiva y eficacia de la terapia, y por lo tanto es de suma importancia detectar cambios en resultados sucesivos de los mismos.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la utilidad del VRC para detectar un cambio significativo entre resultados sucesivos en los principales MT que se miden en el laboratorio de análisis clínicos: CEA, AFP, CA15-3, CA19-9, CA125, PSA y tiroglobulina.

## Materiales y métodos

En nuestro laboratorio, los resultados de controles de calidad (CC) se revisan en forma semestral con el fin de evaluar los métodos analíticos y los criterios de validación.

En el presente estudio se analizaron datos de sueros controles de *BIO-RAD Laboratories* (Irvine, CA, EE. UU.), *Liquichek™ Tumor Marker Control* para CEA, AFP, CA-15-3, CA 19-9, CA-125 y tiroglobulina; y *Lyphochek® Immunoassay Plus Control* para PSA, desde el mes de mayo de 2010 a febrero de 2014. Los datos de estos controles fueron registrados diariamente en el programa *Unity Real Time™* de *BIO-RAD*, y con ellos se calcularon los coeficientes de VA ( $CV_A$ ). Los valores de  $CV_I$  y de variabilidad biológica entre individuos ( $CV_G$ ), se obtuvieron de las tablas de variación biológica<sup>6</sup>.

Los métodos de medición de los MT fueron: electroquimioluminiscencia (ECLIA) en COBAS e601 ROCHE (*Hitachi High –Technologies Corporation*, Tokio, Japón) para CEA, AFP, CA-15-3, CA 19-9 y CA-125; y quimioluminiscencia (CLIA) en ACCESS II de *Beckman-Coulter* (Brea, CA, EE. UU.) para PSA y tiroglobulina. La confiabilidad de los resultados de todos los analitos fue evaluada mediante la participación en el programa *Interlaboratorial Unity™ BIO-RAD* (control de 3° opinión), en el Programa de Evaluación Externa de la Calidad de la Fundación Bioquímica Argentina (PEEC-FBA, Argentina) y en el programa *Randox International Quality Assessment Scheme* (RIQAS, Gran Bretaña). El desempeño analítico de los MT estudiados fue aceptable en los programas de control de calidad previamente mencionados.

Se calculó el VRC para cada MT de acuerdo a la siguiente fórmula<sup>8</sup>:

$$VRC = 2^{1/2} \times Z \times (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$$

Z-score: nivel de significancia (95%)

$CV_A$ : imprecisión analítica

$CV_I$ : variabilidad biológica intraindividual

La individualidad se calculó mediante el coeficiente definido como  $CV_I/CV_G$ . Cuando el índice es

**Tabla 1.** VRC obtenidos en el laboratorio por cálculo a partir de ( $CV_A$ ) y ( $CV_I$ ), con un nivel de confianza del 95%, en diferentes revisiones desde mayo de 2010 a febrero de 2014. Los valores se expresan en porcentajes

Analito	Revisiones					Promedio
	Primera	Segunda	Tercera	Cuarta	Quinta	
AFP	29.2	30.0	29.8	29.9	29.8	29.7
CEA	31.8	34.5	32.8	31.2	31.4	32.3
CA 125	57.7	58.7	57.8	57.8	57.8	58.0
CA 15-3	16.1	17.3	16.5	16.2	15.5	16.3
CA 19-9	38.0	38.4	38.0	38.4	38.5	38.3
PSA	42.7	42.6	43.0	42.6	42.7	42.7
Tiroglobulina	NE	NE	NE	33.1	35.3	34.2

NE: no evaluado

bajo (inferior a 0.6), existe fuerte individualidad; cuando es alto (superior a 1.4), existe muy poca individualidad<sup>3</sup>.

Además, se configuró el VRC para cada MT en el sistema informático de laboratorio (SIL) Omega 4 (versión del *software* 4.1.2), en el cual se visualiza como alarma de *delta-check* (TD).

## Resultados

En la Tabla 1 se muestran los VRC obtenidos en distintas revisiones de los marcadores tumorales analizados, en base a la evaluación de los  $CV_A$  y los coeficientes de VB intra-individual ( $CV_I$ ).

Los índices de individualidad calculados para AFP, CEA, CA125, CA15-3, CA19-9, PSA y tiroglobulina se muestran en la Tabla 2.

En la Tabla 3 se visualizan los resultados de los VRC obtenidos en el laboratorio y los publicados por diferentes fuentes bibliográficas.

A modo de ejemplo, se presentan dos casos en los que el sistema informático del laboratorio (SIL) acusa un cambio significativo entre dos valores sucesivos, designado como *delta-check* (TD). En estos casos el SIL presenta una alarma en el casillero Reglas de la pantalla de validación.

En la Figura 1, se observa el resultado de un paciente de 70 años, de sexo masculino (protocolo 1227873) que el día 26/08/2014 presentó un incremento de los valores de PSA, respecto del antecedente del día 28/11/2013 (protocolo 1170220), indicado por el SIL como un valor de referencia del cambio (TD).

En la Figura 2, se observan los resultados de CA19-9 y CEA de una mujer de 79 años de edad,

**Tabla 2.** Índices de individualidad calculados a partir de datos de VB<sup>6</sup>

Marcador Tumoral	$CV_I/CV_G$
AFP	0.27
CEA	0.23
CA 125	0.45
CA 15-3	0.10
CA 19-9	0.16
PSA	0.25
Tiroglobulina	0.36

obtenidos el día 28/08/2014 (protocolo 1228664)), que presentaron un descenso significativo respecto de los obtenidos el día 26/06/2014 (protocolo 1214433), por lo tanto, el VRC es superado y el SIL informa una alarma TD para ambos analitos.

## Discusión

La utilidad del VRC es la de permitir detectar y evaluar en forma objetiva un cambio de significancia clínica entre dos resultados sucesivos; en el laboratorio, se lo utiliza también como un criterio de validación de resultados. Para esto, el laboratorio debe asegurar la máxima confiabilidad de las mediciones realizadas, minimizando las variaciones debidas a factores pre-analíticos y analíticos.

Conocer el VRC para cada analito contribuye a la mejora de los  $CV_A$ , de modo que el cambio entre dos resultados consecutivos sea debido al estado de salud del paciente y no a cuestiones analíticas<sup>9</sup>.

**Tabla 3.** VRC publicados por distintos autores. Todos los datos están expresados en porcentajes

Analito	Nuestro laboratorio	Cartei y col. (2013)	Corte Arboleya y col. (2011)	Ricós y col. (2010)	Trapé y col. (2010)	Sólétormos y col. (2005)	Trapé y col. (2003)	Plebani y col. (1996)	Sólétormos y col. (1993)	Browning y col. (1990)
AFP	29.7			40	38.2		31.6			
CEA	32.3			45				32.7	31	29
CA125	58.0	34.5		46						
CA15-3	16.3			17						
CA19-9	38.3							44.6		
PSA	42.7		42.0			50.0				
TG	34.2									

Prueba	Nombre de la prueba	Resultado	Unidad	Rango Referencia	Tolerancia	C.	Estado	Alarma	R.Previo	VT	VP	Reglas	1170220
PSA	PSA (Antígeno Prostático Específico)	2.33	ng/mL	0.00 - 4.00	<=1.20	C.	■■■■■■■			SYS	AC	TD	1.16

**Figura 1.** Valores de PSA en dos muestras sucesivas de un paciente, mostrando un cambio significativo señalado por el SIL con una alarma de *delta-check* (TD)

Prueba	Nombre de la prueba	Resultado	Unidad	Rango Referencia	Tolerancia	C.	Estado	Alarma	R.Previo	VT	VP	Reglas	1214433
CA 19/9	CA -19/9 (Colon-Pancreático)...	32.63	U/mL	0.60 - 37.00	0.00 - 11.10	C.	■■■■■■■			AC	AC	TD	55.80
CEA	CEA - Antígeno Carcinoembrionario	0.49	ng/mL	0.20 - 3.40	0.00 - 1.00	C.	■■■■■■■			AC	AC	TD	0.75

**Figura 2.** Cambios significativos en los valores de dos MT en muestras sucesivas de un paciente de sexo femenino. El SIL muestra la alarma de cambio o *delta-check* (TD)

En el período en que se realizaron las diferentes revisiones de los VRC, los  $CV_I$  de los MT no se han modificado en la literatura, de manera tal que los pequeños cambios observados en los mismos se debieron exclusivamente a variaciones en los  $CV_A$ .

Las evaluaciones se realizaron a fin de estudiar el comportamiento del VRC a lo largo de los años y estuvieron sujetas a las variaciones que acontecen normalmente en un laboratorio como: cambios de equipamiento, de operadores, de lotes de reactivos, controles y calibradores; así como también, servicios de mantenimiento del instrumental. Al comparar los datos de VRC de los diferentes marcadores tumorales en el tiempo, se pudo observar que los mismos presentaron mínimas variaciones en las revisiones realizadas. Este hecho indica la utilidad del VRC, como era de esperar para un criterio de validación de resultados.

La inclusión de este parámetro en la pantalla de validación del SIL nos permitió, en el momento

de validar, visualizar en forma objetiva si hubo un cambio significativo entre dos determinaciones sucesivas para el mismo paciente, y tomar una decisión en el laboratorio de: repetición del estudio; complementar con otra prueba; análisis del pre-analítico; necesidad de volver a citar a un paciente; comunicación con el médico o incorporar una advertencia en el informe.

Al mismo tiempo, el VRC es un dato útil para el médico, ya que colabora en la correcta interpretación de resultados seriados en el seguimiento de pacientes, en la evaluación del tratamiento instaurado o en la estimación de recurrencias. Esta es la razón por la cual debería incluirse en el informe del resultado.

El uso del VRC como criterio de validación de los marcadores tumorales es recomendado por los expertos para evaluar la significancia del cambio entre dos resultados consecutivos. Un aumento o disminución del 25% fue considerado por las guías de la *National*

*Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine*<sup>10</sup> como un cambio clínicamente significativo, aunque los mismos autores advierten sobre la necesidad de realizar más estudios en esta área.

Nuestros VRC resultaron ser comparables con los obtenidos de la literatura. Los VRC obtenidos por nuestro laboratorio para AFP y CEA difirieron de los informados por Ricós y col.<sup>3</sup> y por Trapé y col.<sup>11</sup>. Sin embargo para AFP se encontró coincidencia con el valor obtenido por Trapé y col.<sup>12</sup>, y para CEA, con los comunicados por Plebani y col.<sup>13</sup>, Sölétormos y col.<sup>14</sup> y Browning y col.<sup>15</sup>.

El valor de CA15-3 estuvo muy próximo al publicado por Ricós y col.<sup>3</sup>, mientras que para CA125, obtuvimos un valor superior al del mencionado autor y al informado por Cartei y col.<sup>16</sup>.

El valor para PSA (42.6%) fue similar al estimado por Sölétormos y col.<sup>17</sup>, y coincidente con Corte Arboleya y col.<sup>18</sup>. El VRC de CA 19-9 fue comparable con el trabajo de Plebani y col.<sup>13</sup>.

En esta revisión se demostró, en coincidencia con otros autores, que en magnitudes con alto grado de individualidad como son los marcadores tumorales, el VRC es de gran utilidad para comparar dos resultados consecutivos, ya que el mismo puede evidenciar un cambio en el estado de salud del paciente aun cuando el resultado esté dentro del intervalo de referencia considerado normal.

Como conclusión debe remarcar la importancia de una fluida comunicación entre el bioquímico y el médico, ya que los datos emitidos por el laboratorio no deben limitarse a un resultado acompañado por el rango de referencia correspondiente, sino que deben brindar una información más integrada que facilite la interpretación y la toma de decisiones médicas en beneficio de la seguridad del paciente.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

- Cerioti F, Hinzmann R, Panteghini M. Reference intervals: the way forward. *Ann Clin Biochem* 2009; 46: 8-17.
- Fraser CG. Reference change values. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50: 807-12.
- Ricós C, Perich C, Doménech M, et al. Variación biológica. Revisión desde una perspectiva práctica. *Rev Lab Clin* 2010; 3: 192-200.
- Harris EK, Yasaka T. On the calculation of a "reference change" for comparing two consecutive measurements. *Clin Chem* 1983; 29: 25-30.
- Torres M. Métodos en Inmunoensayos. Avances en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva, 1ra edic. Buenos Aires: Editorial Ascune, 2012, p 60-70.
- Ricós C, Alvarez V, Cava F, et al. Current databases on biologic variation: pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59:491-500. Updated references for 2014. En: <http://www.westgard.com/biodatabase1.htm>, consultado el 11/11/2014.
- Fernández Espina C, Mazziotta D. Gestión de la Calidad en el Laboratorio Clínico. Buenos Aires: Editorial Panamericana, 2005.
- Fraser C. Biological Variation: From Principles to Practice. Washington DC: AACC Press. 2001.
- Plebani M. Towards quality specifications in extra-analytical phases of laboratory services: What information on quality specifications should be communicated to clinicians, and how? *Accred Qual Assur* 2006; 11: 291-6.
- Sturgeon C, Hoffman BR, Chan DW, et al; National Academy of Clinical Biochemistry. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in clinical practice: quality requirements. *Clin Chem* 2008; 54:e1-e10.
- Trapé J, Franquesa J, Sala M., et al. Determination of biological variation of  $\alpha$ -fetoprotein and choriogonadotropin ( $\beta$  chain) in disease-free patients with testicular cancer. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 1799-801.
- Trapé J, Botargues JM, Porta F, et al. Reference change value for alpha-fetoprotein and its application in early detection of hepatocellular carcinoma in patients with hepatic disease. *Clin Chem* 2003; 49: 1209-11.
- Plebani M, De Paoli M, Basso D, et al. Serum tumor markers in colorectal cancer staging, grading, and follow-up. *J Surg Oncol* 1996; 62: 239-44.
- Sölétormos G, Schioler V, Nielsen D, Skovsgaard T, Dombernowsky P. Interpretation of results for tumor markers on the basis of analytical imprecision and biological variation. *Clin Chem* 1993; 39: 2077-83.
- Browning MCK, Mc Farlane NP. Objective interpretation of results for tumor markers. *J Nucl Med Allied Sci* 1990; 34 (Suppl): 89s-91s.
- Cartei G, Cartei F, Bertin M, et al. CA125 reference values change in male and postmenopausal female subjects. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51: 413-9.
- Sölétormos G, Semjonow A, Sibley PE, et al. Biological variation of total prostate-specific antigen: a survey of published estimates and consequences for clinical practice. *Clin Chem* 2005; 51: 1342-51.
- Corte Arboleya Z, Cándenas Arroyo M, Venta Obaya R. Valor de referencia del cambio del PSA en la evaluación del riesgo de cáncer de próstata. *Rev Lab Clin* 2011; 4: 115-20.